

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	第	号
------	---	---	---

氏 名 野村 俊宗

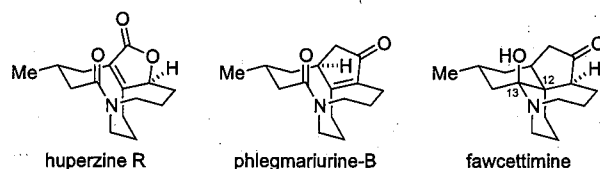
論文題目 特異な 1-アザビシクロ骨格
を有するリコポジウムアルカ
ロイドの合成研究

論文審査担当者

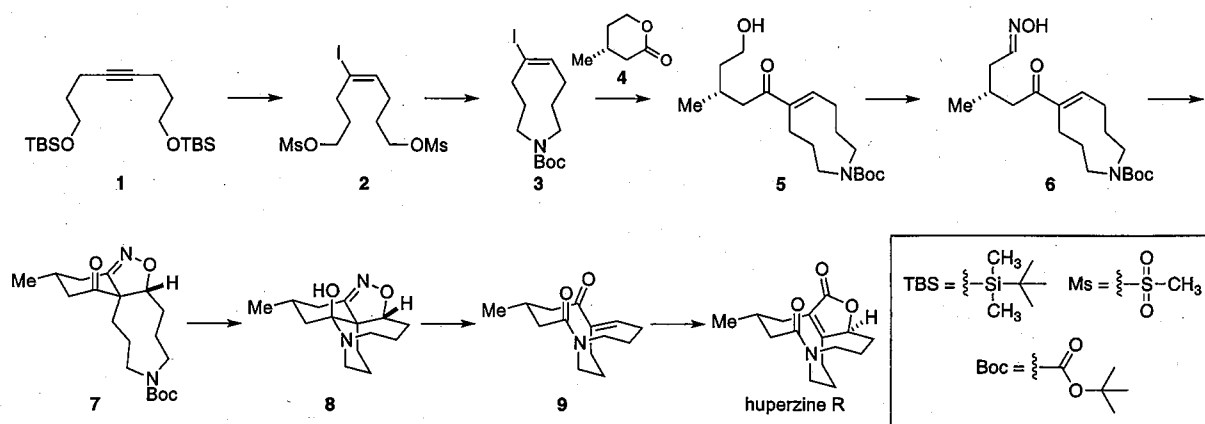
主査	名古屋大学教授	横島	聡
委員	名古屋大学教授	北村	雅人
委員	名古屋大学教授	山本	芳彦
委員	名古屋大学助教	藤間	達哉

論文審査の結果の要旨

野村俊宗君は、本学大学院博士課程において、ヒカゲノカズラ科のトウゲシバより単離されたりコポジウムアルカロイドである huperzine R および phlegmariurine-B の合成研究を行った。これらの化合物は、構造的類似性から fawcettimine 型リコポジウムアルカロイドとして分類されるが、C12-C13 結合が開裂し、ラクタム構造を形成していることが特徴である。分子のもつ歪のため、直接的な合成は困難であり、炭素-炭素結合の開裂を鍵工程とした合成法を確立した。

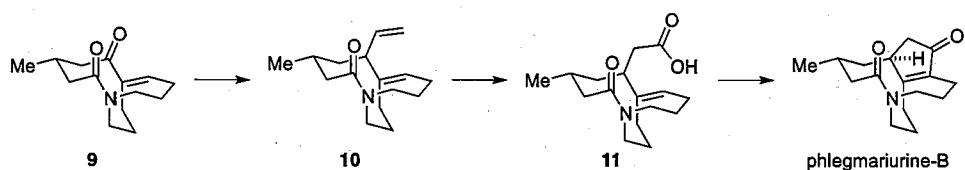


対称なアルキンよりヒドロジルコニウム化を経てヨウ化アルケニル部位を構築し、9員環構築に必要な脱離基を有する化合物 **2** を合成した。2-ニトロベンゼンスルホンアミドを用いた9員環形成を行い、さらに保護基を変換することで **3** へと変換した。ハロゲンリチウム交換ののち得られるアルケニルリチウム種をラクトン **4** と反応させヒドロキシケトン **5** を得た。第一級アルコール部位の酸化、ヒドロキシルアミンとの反応を経て得られるオキシム **6** から、酸化条件にてニトリルオキシドを発生させ、分子内環化付加反応を行いイソキサゾリン **7** を得た。Boc 基を除去するとアミナールが形成され、この段階でイソキサゾリン環の窒素-酸素結合の開裂を試みた。汎用される Raney-Ni を用いた条件では、窒素-酸素結合の開裂の後、ヒドロキシケトン部位のレトロアルドール反応が進行してしまい、望まない位置での炭素-炭素結合の開裂が進行した。反応条件の検討の結果、Kulinkovich らにより報告されている三価のチタンを用いる条件に付すことで、窒素-酸素結合の開裂の後、望む位置での炭素-炭素結合の開裂、更に酸素官能基の脱離が進行し、不飽和ケトン **9** を得た。**9** のエノン部位を足がかりとし4工程にてブテノリド部位の構築を行い、huperzine R へと導いた。



またエノン **9** を共通中間体として、phlegmariurine-B の合成経路の検討を行った。

Peterson 反応によりケトン部位に炭素鎖を導入した後、ジアゼンの転位を含む 4 工程にて、二重結合の位置を制御した化合物 **10** を得た。アルデヒド選択的な Wacker 酸化と、続くカルボン酸への酸化により **11** を得た後、Friedel-Crafts 反応の条件に付すことで、phlegmariurine-B へと導いた。



以上のように野村君は、特異なラクタム構造をもつ天然物である huperzine-R および phlegmariurine-B の全合成を通して、医薬品開発に資する有機合成化学の知見を得た。特に中間体である化合物 **9** を起点として、この特異なラクタム構造を基盤とする様々な化合物の創製が可能であり、これらの成果は創薬科学研究に寄与するところ大であると考えられる。従って、博士（創薬科学）の学位を授与するに値するものと認められた。